

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

KARLA ROCHA PENTEADO

**FUNÇÃO TIREOIDIANA EM PACIENTES COM CIRROSE ANTES E APÓS O  
TRANSPLANTE HEPÁTICO**

CURITIBA

2016

KARLA ROCHA PENTEADO

**FUNÇÃO TIREOIDIANA EM PACIENTES COM CIRROSE ANTES E APÓS O  
TRANSPLANTE HEPÁTICO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do grau acadêmico de Mestre

Orientador: Dr. Júlio Cezar Uili Coelho

CURITIBA

2016



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CLÍNICA CIRÚRGICA  
NÍVEIS MESTRADO e DOUTORADO

**PARECER CONJUNTO DA BANCA EXAMINADORA  
DA AVALIAÇÃO DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

Aluna: **Karla Rocha Penteado**

**Título da Dissertação:** "FUNÇÃO TIREOIDIANA EM PACIENTES COM CIRROSE ANTES E APÓS O TRANSPLANTE HEPÁTICO".

**CONCEITOS EMITIDOS**

MEMBROS	CONCEITO	EQUIVALÊNCIA
Mônica Beatriz Parolin	A	9.5
Clementino Zeni Neto	A	10.0
Marco Aurélio Raeder da Costa	A	9.0

**CONCEITO FINAL DE AVALIAÇÃO DA BANCA EXAMINADORA**

Conceito Final: A Equivalência: 9.5

Curitiba, 17 de junho de 2016.

MEMBROS	ASSINATURA
Mônica Beatriz Parolin	
Clementino Zeni Neto	
Marco Aurélio Raeder da Costa	



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CLÍNICA CIRÚRGICA  
NÍVEIS MESTRADO E DOUTORADO

Ata do julgamento da 426ª Dissertação de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica da Universidade Federal do Paraná, referente a alunA **Karla Rocha Penteado** com o trabalho intitulado: "FUNÇÃO TIREOIDIANA EM PACIENTES COM CIRROSE ANTES E APÓS O TRANSPLANTE HEPÁTICO"  
**Área de Concentração:** Clínica Cirúrgica; **Linha de Pesquisa:** Avaliação Anátomo-Funcional dos Transplantes de Órgãos Sólidos e Tecidos; tendo como orientador o Professor Doutor **Júlio Cezar Uili Coelho**.

Às sete horas e trinta minutos do dia dezessete de junho de dois mil e dezesseis, no auditório da Clínica Cirúrgica - sala 701 - 7º andar do prédio central do Hospital de Clínicas, reuniu-se, em sessão pública, a Banca Examinadora de Avaliação composta pelos seguintes professores doutores: Mônica Beatriz Parolin, Clementino Zeni Neto, Marco Aurélio Raeder da Costa, sendo este último presidente da banca. Aberta a sessão, foi apresentada pelo Professor Doutor Jorge Eduardo Fouto Matias Coordenador do Programa, a documentação probatória do cumprimento pelo candidato das exigências legais que lhe facultam submeter-se à avaliação da dissertação como última etapa à sua titulação no Programa. A seguir o Presidente da Banca Examinadora de Avaliação convidou a candidata a apresentar oralmente resumo de sua dissertação no prazo máximo de trinta minutos para demonstração de sua capacidade didática e para melhor conhecimento do tema por parte da audiência composta de professores, médicos, alunos, familiares e demais interessados. Seguiu-se a arguição e imediata resposta pelo candidato, sucessivamente pelos componentes da Banca Examinadora. Obedecido o tempo máximo de vinte minutos para a arguição e igual tempo para cada resposta. Terminada a etapa de arguição, reuniu-se a banca examinadora em sala reservada para atribuição das notas, dos conceitos e lavratura do Parecer Conjunto. A candidata foi considerada **APROVADA** considerando-se os parâmetros vigentes estabelecidos pelo programa e regidos pela legislação pertinente da instituição. Voltando à sala de sessão, o Senhor Presidente da Banca Examinadora leu os conceitos do Parecer Conjunto e deu por encerrada a sessão. E para que tudo conste, foi lavrada a presente que será assinada pelos membros das Banca Examinadora.

Mônica Beatriz Parolin

Clementino Zeni Neto

Marco Aurélio Raeder da Costa

Dedico este trabalho aos meus pais Paulo e Lia, aos meus irmãos Mariana e Rafael, ao meu esposo Felipe e à minha filha Gabriela, que sempre estiveram ao meu lado e me auxiliaram nesta jornada.

## **AGRADECIMENTOS**

À CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) e à Universidade Federal do Paraná, pela oportunidade de aperfeiçoamento científico. Ao Prof. Dr. Jorge Eduardo Fouto Matias, Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica da Universidade Federal do Paraná, pela confiança e oportunidade em mim depositadas, bem como por sua dedicação ao ensino médico. Ao Prof. Dr. Júlio Cezar Uili Coelho, orientador do projeto, pela atenção e orientação nos momentos de dificuldade ocorridos durante o desenvolvimento deste estudo. Aos amigos Gustavo Castro, Vitor Mamoru Haida, Rodrigo Nitsche e Bruno Zacharias, alunos e ex-alunos do Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica da Universidade Federal do Paraná, pelo auxílio e coletas realizadas. Aos professores e médicos do Serviço de Cirurgia do Aparelho Digestivo e do Serviço de Transplante Hepático do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná por todo o conhecimento compartilhado nestes últimos anos. Aos meus pais Paulo e Lia pelo amor e torcida constantes, pela importância que tiveram para minha formação e por estarem sempre presentes contribuindo dia a dia para as minhas realizações. Ao meu esposo Felipe por estar ao meu lado durante toda a jornada do curso de Medicina, residência médica e mestrado, pelo auxílio técnico e apoio emocional, que foram fundamentais para a conclusão deste projeto. Aos meus irmãos Mariana e Rafael e à minha filha Gabriela que sempre me deram suporte, especialmente nos momentos difíceis e me auxiliaram nas revisões do texto, contribuindo para o desenvolvimento desta tese. Aos membros da Banca de Defesa de Dissertação de Mestrado Dr. Marco Aurélio Raeder da Costa, Dra Mônica Beatriz Parolin e Dr. Clementino Zeni Neto pelas críticas, sugestões e correções realizadas durante a defesa que em muito contribuíram para a versão final desta tese. E a todos que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho.

## RESUMO

**Contexto** - A disfunção tireoidiana tem sido relatada em associação com várias doenças crônicas, incluindo a doença hepática terminal. Esses defeitos no metabolismo dos hormônios tireoidianos resultam na síndrome do doente eutireoideo, também conhecida como síndrome do T3 baixo. **Objetivos** - Avaliar a função tireoidiana em pacientes com doença hepática avançada, antes e depois de serem submetidos ao transplante hepático cadavérico (THC), e correlacionar as alterações hormonais da tireoide com o MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*). **Métodos** - Em um estudo prospectivo, os níveis séricos de tireotropina (hormônio estimulante da tireoide - TSH), tiroxina total (T4 total), tiroxina livre (T4 livre) e triiodotironina (T3) de 30 pacientes adultos do sexo masculino com doença hepática terminal foram dosados 2 a 4 horas antes e 6 meses após o THC. O valor do MELD foi determinado no dia do procedimento. Para essa análise, os pontos adicionais para os pacientes com carcinoma hepatocelular não foram computados. **Resultados** - Os pacientes apresentaram níveis de TSH e T4 livre normais antes do THC e não houve alteração após o procedimento. As dosagens de T4 total e T3 no início do estudo estavam dentro da faixa normal, exceto por quatro pacientes (13,3%), os quais apresentavam valores abaixo da referência. Ambos os hormônios apresentaram um aumento 6 meses após o THC ( $p=0,02$  e  $p<0,001$ , respectivamente). Quando os pacientes foram divididos em dois grupos ( $MELD<18$  e  $MELD\geq 18$ ), não observamos diferença nos níveis de TSH, T4 total e T4 livre entre os grupos após THC. Apesar de não haver variação nos níveis de T3 no grupo com  $MELD<18$  ( $p=0,055$ ), houve um aumento no grupo  $MELD\geq 18$  após THC ( $P=0,003$ ). **Conclusão** - Os pacientes com cirrose hepática submetidos ao transplante hepático tinham valores normais de TSH e T4 livre antes e após o THC. Nos poucos pacientes que apresentavam valores baixos de T4 total e T3 antes do THC, houve normalização desses hormônios após o procedimento.

**Palavras-chave:** Transplante hepático. Tireotropina. Tiroxina. Tri-iodotironina Cirrose hepática. Doença hepática terminal. Síndromes do eutireoideo doente.

## ABSTRACT

**Background** - Thyroid dysfunction has been reported in several chronic illnesses including severe liver disease. These defects in thyroid hormone metabolism result in the sick euthyroid syndrome, also known as low T3 syndrome. **Objectives** - Our objective was to evaluate the thyroid function in patients with end stage liver disease prior and after deceased donor liver transplantation and to correlate thyroid hormonal changes with the MELD score (Model for End-Stage Liver Disease). **Methods** - In a prospective study, serum levels of thyrotropin (thyroid stimulating hormone - TSH), total thyroxine (tT4), free thyroxine (fT4) and triiodothyronine (T3) from 30 male adult patients with end stage liver disease were measured two to four hours before and six months after liver transplantation (LT). MELD was determined on the day of transplant. For this analysis, extra points were not added for patients with hepatocellular carcinoma. **Results** - The patients had normal TSH and fT4 levels before LT and there was no change after the procedure. Total thyroxine and triiodothyronine were within the normal range before LT, except for four patients (13.3%) whose values were lower. Both hormones increased to normal values in all four patients after LT ( $P=0.02$  and  $P<0.001$ , respectively). When the patients were divided into two groups ( $MELD<18$  and  $MELD\geq 18$ ), it was observed that there was no change in the TSH, freeT4, and total T4 levels in both groups after LT. Although there was no significant variation in the level of T3 in MELD<18 group ( $p=0.055$ ), there was an increase in the MELD $\geq 18$  group after LT ( $P=0.003$ ). **Conclusion** - Patients with end stage liver disease subjected to liver transplantation had normal TSH and fT4 levels before and after LT. In a few patients with lower tT4 and T3 levels before LT, the level of these hormones increased to normal after LT.

**Key words:** Liver Transplantation. Thyrotropin. Thyroxine. Triiodothyronine. Liver cirrhosis. End stage liver disease. Euthyroid sick syndromes.



## LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1	DISTRIBUIÇÃO DO ESCORE MELD .....	24
GRÁFICO 2	EVOLUÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE TSH, DE ACORDO COM O ESCORE MELD.....	26
GRÁFICO 3	EVOLUÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE T4 LIVRE, DE ACORDO COM O ESCORE MELD .....	26
GRÁFICO 4	EVOLUÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE T4 TOTAL, DE ACORDO COM O ESCORE MELD .....	27
GRÁFICO 5	EVOLUÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE T3, DE ACORDO COM O ESCORE MELD.....	27

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E EPIDEMIOLÓGICAS DOS PACIENTES.....	23
TABELA 2	NÍVEIS SÉRICOS DE TSH, T4 LIVRE, T4 TOTAL E T3.....	24
TABELA 3	NÍVEIS SÉRICOS DE T4 TOTAL E T3 DOS PACIENTES COM VALORES ALTERADOS ANTES DO THC.....	25

## LISTA DE SIGLAS

CONEP	- Conselho Nacional de Saúde e Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
DIT	- Di-iodotirosina
HC-UFPR	- Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
IGF-1	- Fator de Crescimento semelhante à Insulina tipo 1 ( <i>Insulin-like growth factor 1</i> )
IPARDES	- Instituto Paranaense de Desenvolvimento Econômico e Social
MELD	- Modelo para Doença Hepática Terminal ( <i>Model for End-Stage Liver Disease</i> )
MIT	- Monoiodotirosina
T3	- Hormônio triiodotironina
T4	- Hormônio tiroxina
THC	- Transplante hepático cadavérico
TRH	- Hormônio tireotropina
TSH	- Hormônio Tireoestimulante

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>12</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>13</b>
<b>3</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>14</b>
3.1	FÍGADO E CIRROSE HEPÁTICA.....	14
3.2	TIREOIDE .....	17
3.3	SINDROME DO DOENTE EUTIROIDEO .....	19
<b>4</b>	<b>MATERIAL E MÉTODO .....</b>	<b>21</b>
4.1	MATERIAL.....	21
4.2	MÉTODO .....	22
<b>5</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>23</b>
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>28</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>31</b>
	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>32</b>
	<b>ANEXO 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....</b>	<b>35</b>
	<b>ANEXO 2 – PROTOCOLO DE ESTUDO PARA TODOS PACIENTES .....</b>	<b>39</b>
	<b>ANEXO 3 – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISAS.....</b>	<b>41</b>
	<b>ANEXO 4 – ARTIGO PUBLICADO NA REVISTA ARQUIVOS DE GASTROENTEROLOGIA BASEADO NESTA TESE DE MESTRADO: “THE INFLUENCE OF END-STAGE LIVER DISEASE AND LIVER TRANSPLANTATION ON THYROID HORMONES” .....</b>	<b>42</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Os hormônios tireoidianos são essenciais para o desenvolvimento normal dos órgãos, pois regulam a taxa de metabolismo de todas as células, incluindo dos hepatócitos e, com isso, modulam a função hepática. (BORZIO, 1983; KAYACETIN, 2003). O fígado, por sua vez, desempenha um papel importante na homeostase da tireoide. Ele sintetiza e secreta as proteínas de ligação dos hormônios tireoidianos e, além disso, é o principal responsável pela conversão da tiroxina, T4 (pró-hormônio e o principal produto de secreção da tireoide), em triiodotironina, T3 (forma biologicamente ativa do hormônio da tireoide), representando 80% do T3 produzido diariamente. (GREEN, 1977; VAN THIEL, 1985; MALIK, 2002).

A disfunção tireoidiana tem sido relatada em associação com várias doenças crônicas, incluindo a doença hepática avançada. (CHOPRA, 1974; MALIK, 2002; KAYACETIN, 2003). Esses defeitos no metabolismo dos hormônios tireoidianos resultam na síndrome do doente eutireoideo, também conhecida como síndrome do T3 baixo, caracterizada por reduzir a conversão extra tireoidiana de T4 em T3 e, conseqüentemente, gerar níveis séricos de T3 total baixo, T3 livre baixo, T3 reverso elevado, T4 total normal ou baixo e T4 livre normal ou elevado. (JENNINGS, 1979; VAN THIEL, 1985; MALIK, 2002; EL KABBANY, 2012).

Como os sinais clínicos de hipotireoidismo aparecem somente após longos períodos de deficiência dos hormônios tireoidianos, a maioria dos pacientes com cirrose hepática permanece assintomático. (VAN THIEL, 1985). A função tireoidiana tem sido avaliada como marcador prognóstico da doença hepática e as alterações hormonais identificadas na tireoide geralmente se reverterem com a melhoria da função hepática. (VAN THIEL, 1985; MALIK, 2002; KAYACETIN, 2003; SHAKOOR, 2012; KHARB, 2015).

## 2 OBJETIVOS

1. Avaliar a função tireoidiana em pacientes do sexo masculino com doença hepática avançada antes e depois de serem submetidos ao transplante hepático cadavérico (THC).
2. Correlacionar as alterações hormonais da tireoide com o escore MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*).

### 3 REVISÃO DA LITERATURA

#### 3.1 FÍGADO E CIRROSE HEPÁTICA

O fígado é o maior órgão sólido do organismo, com um peso médio de 1200 a 1500 gramas, representando 1,8 a 3,0% da massa corporal total em um adulto; é responsável por diversas funções vitais complexas, muitas das quais não conseguem ser substituídas pelas mais modernas tecnologias terapêuticas. O fígado recebe duplo suprimento sanguíneo, sendo 70% proveniente da veia porta, rico em nutrientes, e o restante da artéria hepática, rico em oxigênio. Os dois sistemas trabalham em constante equilíbrio. Essa particularidade permite ao órgão absorver as substâncias de todo o intestino e, de acordo com a necessidade, remover do sangue partículas exógenas estranhas (bactérias, endotoxinas e parasitas) e partículas endógenas (como eritrócitos senescentes) através das células de Kupffer e do sistema retículo endotelial, que funcionam como um importante mecanismo de filtro para a circulação. (ROSEN; COELHO, 2005).

O fígado recebe aproximadamente 30% do débito cardíaco total e é responsável por numerosas funções vitais (sintéticas, metabólicas, secretórias e excretórias), essenciais para a manutenção da homeostase corporal. Entre suas atividades, destacam-se: a síntese de proteínas plasmáticas, como a albumina, ferritina, transferrina e ceruloplasmina; a síntese de proteínas envolvidas na coagulação, como fibrinogênio, fatores dependentes da vitamina K (II, VII, IX, X), proteínas C e S; a síntese de aminoácidos não essenciais; o metabolismo energético, de carboidratos (armazenamento de glicose na forma de glicogênio e gliconeogênese) e dos ácidos graxos; a produção e secreção de bile; a degradação de resíduos orgânicos; o armazenamento de ferro e vitaminas lipossolúveis; entre outras. Além disso, apesar de não ser considerado um órgão do sistema endócrino, o fígado tem a capacidade de converter importantes hormônios e vitaminas numa forma mais ativa. Destacam-se a hidroxilação inicial da vitamina D, a desiodinização da tiroxina (T4) em triiodotironina (T3) e a síntese de IGF-1 (fator de crescimento da insulina-1). (ROSEN; COELHO, 2005).

A cirrose é um processo patológico difuso que acomete o fígado, caracterizada pela substituição difusa da estrutura hepática normal por nódulos parenquimatosos de estrutura anormal circundados por fibrose e alterações na

arquitetura lobular e vascular, acompanhado frequentemente de necrose hepatocelular. É considerada um estágio final e irreversível de diversos processos patológicos crônicos e apresenta uma série de etiologias, sendo as mais comuns a doença hepática alcoólica e a hepatite C. (IIDA, 2005; POFFO, 2009). Com o aumento da obesidade no mundo, outra etiologia que merece destaque, pelo aumento progressivo da prevalência, é a doença hepática gordurosa não alcoólica. Além dessas causas, podemos citar também a hepatite B, hepatite D, cirrose biliar secundária, doenças autoimunes (cirrose biliar primária, hepatite autoimune, colangite esclerosante primária), hepatotoxicidade por drogas, distúrbios metabólicos (hemocromatose, deficiência de alfa1-antitripsina, doença de Wilson), causas vasculares (Budd-Chiari), entre outras. Existem ainda casos em que o fator causador não é identificado, sendo denominada cirrose criptogênica. (MUZZILLO; COELHO, 2005).

A cirrose pode ser classificada de diversas maneiras, dentre elas: pela etiologia; pela presença ou não de complicações; e pelo estágio da doença - utilizando os critérios da classificação de Child-Turcotte-Pugh (CHILD, 1964; PUGH, 1973) ou de MELD. (MALINCHOC, 2000; KAMATH, 2001).

Na maioria das vezes, o paciente com cirrose hepática se apresenta assintomático ou com sintomas inespecíficos (fadiga crônica, anorexia, perda de peso, entre outros), possui uma evolução insidiosa e tem seu diagnóstico estabelecido por meio de exames laboratoriais e de imagem, dificultando o diagnóstico precoce e a determinação da exata prevalência da doença. (IIDA, 2005; POFFO, 2009). No entanto, quando o paciente já apresenta cirrose descompensada, é possível identificar sinais de insuficiência hepatocelular e hipertensão portal. A insuficiência hepatocelular pode ser consequente a um quadro de destruição hepática maciça (hepatite fulminante) ou, na maioria das vezes, consequente a uma agressão crônica e progressiva às células, como na cirrose hepática. Como a reserva funcional do órgão é bastante grande, a falência hepática só ocorre quando há um acometimento superior a 80-90% da capacidade funcional. Como consequências clínicas, podem-se identificar, por exemplo, ascite, esplenomegalia, circulação colateral, varizes esofagogástricas, edema de membros inferiores, desnutrição, baqueteamento digital, icterícia, encefalopatia, entre muitas outras alterações que geram altos índices de morbidade e mortalidade. A maioria das



mortes por cirrose ocorre por insuficiência hepatocelular, complicações decorrentes da hipertensão portal ou desenvolvimento de carcinoma hepatocelular. (IIDA, 2005).

O carcinoma hepatocelular é uma complicação comum em pacientes cirróticos e é considerado um dos tumores malignos mais frequentes do aparelho digestivo. Essa patologia possui sintomas inespecíficos que dificultam o diagnóstico precoce e, se não tratada, apresenta prognóstico sombrio e sobrevida inferior a um ano. (IIDA, 2005)

A desnutrição é bastante prevalente em pacientes com hepatopatia crônica, independente da etiologia, e é resultante de uma série de fatores, dentre eles: a baixa ingesta alimentar por inapetência; alteração da síntese, metabolismo e armazenamento de nutrientes; má digestão e absorção de nutrientes; e pelo hipermetabolismo. Há um impacto direto no prognóstico do paciente cirrótico, pois se observa a deterioração da função hepática e o aumento da morbimortalidade. Essa desnutrição costuma agravar-se enquanto os pacientes aguardam na fila de espera para o transplante. Portanto, mostra-se fundamental o diagnóstico precoce e o início de suporte nutricional, refletindo em um aumento da sobrevida do paciente. (GOTTSCHALL, 2004; FERREIRA, 2009).

Com relação aos exames laboratoriais, os achados mais comuns em pacientes com cirrose hepática avançada são plaquetopenia, anemia (multifatorial) e alterações da função hepática, principalmente hipoalbuminemia, aumento do tempo de protrombina e hiperbilirrubinemia. A ultrassonografia é o exame de imagem realizado rotineiramente para diagnóstico da cirrose, com o qual podem ser identificadas alterações do volume do fígado, normalmente hipotrofia do lobo direito e aumento dos lobos esquerdo e caudado, associado a mudanças na textura e nodulações do parênquima. Outros achados são ascite e sinais de hipertensão portal (aumento da veia porta, dilatação da veia esplênica, esplenomegalia, etc.). A biópsia hepática ainda é considerada o método padrão ouro para diagnóstico de cirrose e também pode auxiliar na elucidação da etiologia da doença, mas só deve ser realizada em casos selecionados devido ao risco de complicações. No exame histopatológico, podem ser identificados nódulos micro ou macronodulares, septos fibrosos e alterações da arquitetura lobular, bem como anormalidades na relação veia porta e veia centrolobular. (MUZZILLO; COELHO, 2005).

O tratamento da cirrose inclui cuidados gerais, tratamento da etiologia (quando possível) e tratamento das complicações. O paciente deve receber,

independente da causa, orientações nutricionais, assegurando uma dieta adequada que contenha 35-40kcal e 1,2-1,5g de proteínas/kg de peso por dia. As dietas pobres em proteínas, com intuito de evitar a encefalopatia hepática, não têm eficácia comprovada e podem piorar a desnutrição, pois causam aumento do catabolismo e, portanto, devem ser desencorajadas. (MUZZILLO; COELHO, 2005; FERREIRA, 2009). Todos os pacientes com hepatopatia crônica devem ser submetidos à vacinação contra pneumococo, influenza, hepatite A e B. Além disso, devem ser orientados a evitar o uso de álcool, drogas e medicamentos alternativos (chás) que tenham potencial efeito lesivo sobre o fígado. É importante o rastreamento do hepatocarcinoma com a realização a cada 6 meses de ultrassonografia de rotina e dosagem de alfa-fetoproteína (controverso). (MUZZILLO; COELHO, 2005).

Realizado em humanos pela primeira vez em 1963 por Thomas E. Starzl, em Denver no Colorado, o THC representa a principal opção terapêutica para a cirrose hepática avançada, gerando melhora das disfunções hormonais e regulatórias e um impacto positivo na qualidade de vida do paciente. Apesar de ter apresentado resultados desfavoráveis nas primeiras duas décadas de sua execução, houve melhora no resultado após a descoberta da ciclosporina em 1978, os avanços na técnica cirúrgica e no manejo peri-operatório, a melhora nas soluções de preservação e o surgimento de novos métodos diagnósticos e de drogas mais modernas para o combate da rejeição e infecções. (MIES, 1998). Atualmente os índices médios de sobrevida após o THC chegam a 87% e 73%, em 1 e 5 anos, respectivamente. (VIANNA; COELHO, 2005).

### 3.2 TIREOIDE

A tireoide é considerada a maior glândula endócrina do corpo, pesa em torno de 10 a 20g em um adulto. É uma estrutura bilobar, sendo o lobo direito habitualmente maior que o esquerdo, unidos por um istmo de parênquima glandular; cada lobo mede em torno de 2 a 3 cm de largura e 4 a 5 cm de comprimento. Está localizada na região cervical, nas proximidades da cartilagem tireoide em uma posição anterolateral à junção da laringe com a traqueia, na altura da cartilagem cricoide. (CECIL, 2005; TOWNSEND, 2010).

O folículo tireoidiano é formado por uma camada única de células foliculares que circundam um depósito central de substância colóide proteica, formada

principalmente pela tireoglobulina. Na célula folicular da tireoide, ocorre oxidação do iodo inorgânico e conjugação com partes da tirosina, formando a monoiodotirosina (MIT) e a di-iodotirosina (DIT), que são biologicamente inertes. Através da conjugação desses resíduos, pela enzima peroxidase tireoidiana, ocorre a formação dos hormônios tireoidianos biologicamente ativos: T4, pela conjugação de duas moléculas de DIT e T3, pela conjugação de uma molécula de DIT e uma de MIT. Ambos os hormônios são ligados à tireoglobulina. Além disso, a tireoide também é responsável pela produção do hormônio calcitonina, através das células-C da crista neural, importante na regulação do metabolismo do cálcio. (CECIL, 2005; TOWNSEND, 2010).

O eixo hipotálamo-hipófise-tireoide, através do sistema de retro regulação endócrino clássico, regula a produção e liberação dos hormônios tireoidianos. O hipotálamo produz o hormônio de liberação da tireotropina (TRH), que estimula a produção do hormônio tireoestimulante (TSH) pela hipófise. O TSH estimula o crescimento e a diferenciação da célula tireoidiana, a captação do iodo, assim como a organificação e a liberação do T3 e T4, que exercem uma ação de retroalimentação sobre o hipotálamo e a hipófise. A produção adequada dos hormônios tireoidianos exige níveis normais de TSH e um suprimento suficiente de iodo. O iodo é absorvido rapidamente no trato gastrointestinal na forma de iodeto, e armazenado na tireoide. (CECIL, 2005).

A tiroxina (T4) é o produto principal, produzido e secretado totalmente pela tireoide. Por outro lado, a tireoide é responsável por somente 20% da produção diária de triiodotironina (T3), sendo que 80% provêm da conversão periférica de T4 em T3. Na periferia, o T3 é três a quatro vezes mais ativo biologicamente que o T4, por isso a regulação extra tireoidiana dos níveis de T3 apresenta consequências importantes. A meia-vida do T4 é de 7 dias, em contraste com a meia-vida de cerca de 8 a 12 horas do T3, que desaparece rapidamente da circulação periférica. (CECIL, 2005; TOWNSEND, 2010).

A conversão periférica do T4 em T3 ocorre por uma desiodinização efetuada por duas formas da enzima 5`desiodinase. A 5`desiodinase tipo I, encontrada principalmente no fígado, nos rins e no plasma, é responsável por aproximadamente 30-40% da produção extra tireoidiana de T3. Já a 5`desiodinase tipo II, encontrada no sistema nervoso central, na hipófise, no tecido adiposo pardo e na musculatura esquelética, é responsável por 60-70% dessa conversão periférica. Uma terceira

desiodinase, encontrada no fígado e na placenta, a 5`desiodinase tipo III, remove o iodeto do anel interno, convertendo T4 em T3 reverso e o T3 em T2, ambos biologicamente inativos. (MALIK, 2002; CECIL, 2005).

### 3.3 SINDROME DO DOENTE EUTIREOIDEO

A disfunção tireoidiana tem sido relatada em associação com várias doenças crônicas, podendo ocorrer em cerca de 70% dos pacientes com doença sistêmica grave internados, incluindo pacientes portadores de doença hepática grave, pulmonar e renal, estado pós-operatório, trauma físico, infecções agudas, distúrbios psiquiátricos e desnutrição. (WARD, 1997; EL-SAWY, 2016). Essa disfunção ocorre devido a um defeito no metabolismo da tireoide, resultando na síndrome do doente eutireoideo, também conhecida como síndrome de doença não tireóidea ou síndrome do T3 baixo. Essa doença representa apenas um dos espectros das alterações endócrinas relacionadas às doenças graves, que também incluem alterações do cortisol e hormônio adrenocorticotrófico.

A síndrome do doente eutireoideo é caracterizada por reduzir a conversão extra tireoidiana de T4 em T3 e, conseqüentemente, gerar níveis séricos de T3 total baixo, T3 livre baixo, T3 reverso elevado, T4 total normal ou baixo e T4 livre normal ou elevado. (JENNINGS, 1979; MALIK, 2002). Os baixos níveis de T3 ocorrem devido às alterações de duas principais enzimas que agem no fígado, como parte do sistema iodo-tironina-seleno-desiodinase. As desiodinases tipo I e III são responsáveis pela produção extra tireoidiana de T3 e pela inativação dos hormônios da tireoide, respectivamente. A diminuição do T3 total é, provavelmente, reflexo da redução da atividade da desiodinase tipo I, resultando na redução da conversão de T4 em T3 e no aumento da conversão de T4 em T3 reverso pela desiodinase tipo III no fígado do paciente cirrótico. (MALIK, 2002; TOWSEND, 2010).

A patogênese não está totalmente esclarecida, mas alguns fatores estão relacionados com a inibição da desiodinase tipo I, em especial a produção excessiva de corticoides induzidos pelo estresse, a diminuição da captação de T4 pelos tecidos (o que limita a disponibilidade de substrato) e o aumento dos níveis de citocinas, particularmente o fator de necrose tumoral, interleucina-1 e interleucina-6. (WARD, 1997). Kabadi et al. (1991) realizou um estudo com 51 pacientes portadores de cirrose hepática e identificou uma correlação entre as alterações do metabolismo

dos hormônios tireoidianos e os índices aumentados de glucagon encontrados nesses pacientes; porém, segundo o próprio autor, são necessários mais estudos para comprovar essa teoria.

Apesar da alteração sérica dos níveis de T3, ocorre uma manutenção dos níveis de TSH e T4, indicando um mecanismo de adaptação no qual o organismo reduz a taxa metabólica basal e preserva a função hepática. (MALIK, 2002; GHANAEI, 2012). Alguns estudos mostraram que esse hipotireoidismo subclínico controlado pode ser benéfico para pacientes cirróticos eutireoideos, pois protege o fígado de maiores danos. Existe uma relação inversa significativa entre a concentração sérica de T3 e a gravidade da disfunção hepática, porém a maioria dos pacientes com doença hepática crônica não demonstra sinais clínicos de hipotireoidismo. (BORZIO, 1983; SEEHOFER, 2002; GHANAEI, 2012). A função tireoidiana tem sido avaliada como marcador prognóstico da doença hepática e as alterações hormonais identificadas na tireoide geralmente se reverterem com a melhoria da função hepática. Alguns estudos sugerem que os valores de T3 e T4 deveriam ser utilizados como indicadores prognósticos para auxiliar nas condutas dos pacientes graves. (WARD, 1997; EL-SAWY, 2016).

## 4 MATERIAL E MÉTODO

Este projeto foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR) e está devidamente registrado no Conselho Nacional de Saúde e Comissão Nacional de Ética em Pesquisa- CONEP.

As normas técnicas utilizadas neste trabalho seguiram as orientações do Instituto Paranaense de Desenvolvimento Econômico e Social – IPARDES –, contidas nas Normas para Apresentação de Documentos Científicos da Universidade Federal do Paraná de 2000.

### 4.1 MATERIAL

No período entre agosto de 2008 e abril de 2011, 93 pacientes, portadores de cirrose hepática, foram submetidos a THC no Serviço de Transplante Hepático do HC-UFPR. A cirrose hepática foi confirmada por biópsia hepática, exames de imagem e/ou exames laboratoriais. A inclusão na lista de transplante hepático foi baseada, em todos os casos, pelo escore MELD associado a critérios clínicos avaliados pela equipe de Transplante Hepático do HC-UFPR.

Os pacientes foram, prospectivamente, selecionados para participar do estudo, sendo excluídos os menores de 18 anos, as mulheres, os pacientes submetidos a transplante intervivos, re-transplante, transplante multivisceral, transplante dominó, transplante de órgão bipartido e pacientes (5) que foram a óbito antes da conclusão do estudo. Além disso, os pacientes do estudo não apresentavam sinais clínicos de hipotireoidismo nem histórico atual ou pregresso de doenças tireoidianas; foram descartadas também outras doenças crônicas e o uso de medicamentos que pudessem afetar a função tireoidiana. Para todos os candidatos, foram expostos os riscos e benefícios do projeto. Além disso, todos assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido para participação no estudo.

Foram prospectivamente selecionados 30 pacientes do sexo masculino, após exclusão dos citados acima, com o objetivo de estudar especificamente uma população masculina, submetida a THC. A exclusão de alguns grupos de pacientes limita a generalização dos achados deste estudo.

## 4.2 MÉTODO

Foram coletados, de todos os pacientes incluídos no projeto, 50 ml de sangue periférico, em jejum, em dois momentos: duas a quatro horas antes da indução anestésica e seis meses após o THC.

As amostras foram enviadas ao laboratório de análises clínicas e realizadas dosagens dos seguintes hormônios através de imunohistoquímica: TSH, T4 total, T4 livre e T3. Os pacientes não receberam nenhum medicamento que afetasse a dosagem dos hormônios tireoidianos. Além disso, no dia do transplante, foram dosados bilirrubina total, tempo de ativação da protrombina e creatinina para cálculo do MELD.

Após o THC, todos os pacientes foram submetidos ao esquema de imunossupressão padrão, utilizando tacrolimus ou ciclosporina, micofenolato e corticoides.

A revisão prospectiva dos prontuários médicos foi realizada para coleta e avaliação dos dados clínicos e seguimento do paciente, diagnóstico definitivo da doença hepática, exame anatomopatológico do explante e complicações.

Todos os dados obtidos foram registrados no instrumento de coleta de dados. Os dados foram digitados em planilha eletrônica (*Microsoft Excel®*), conferidos e exportados para posterior análise estatística (*Statistica - Statsoft®*).

As medidas de tendência central e de dispersão estão expressas em médias e desvio padrão (média  $\pm$  DP) para as variáveis contínuas de distribuição simétrica e em medianas (mediana, mínimo – máximo), para as de distribuição assimétrica.

A estimativa da diferença de variáveis contínuas de distribuição normal foi realizada pelos testes paramétricos, teste t de Student para amostras dependentes e Anova para medidas repetidas; enquanto que para variáveis de distribuição assimétrica, os testes não-paramétricos foram empregados, Teste de Wilcoxon e Anova de Friedman.

O teste de MacNemar foi aplicado no estudo do comportamento das variáveis bioquímicas e hormonais de acordo com os valores de referência, avaliando as variações de categorias – normal, abaixo e acima do valor de referência –, antes e após o THC.

Em todos os testes, considerou-se um nível mínimo de significância de 5% e poder de teste mínimo de 90%.

## 5 RESULTADOS

A idade dos pacientes variou de 25 a 64 anos, apresentando uma média de  $51,4 \pm 7,6$  anos. As principais etiologias encontradas foram infecção pelo vírus da hepatite C (30%) e cirrose induzida pelo consumo abusivo de álcool (26,67%), conforme pode-se observar na TABELA 1.

TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E EPIDEMIOLÓGICAS DOS PACIENTES

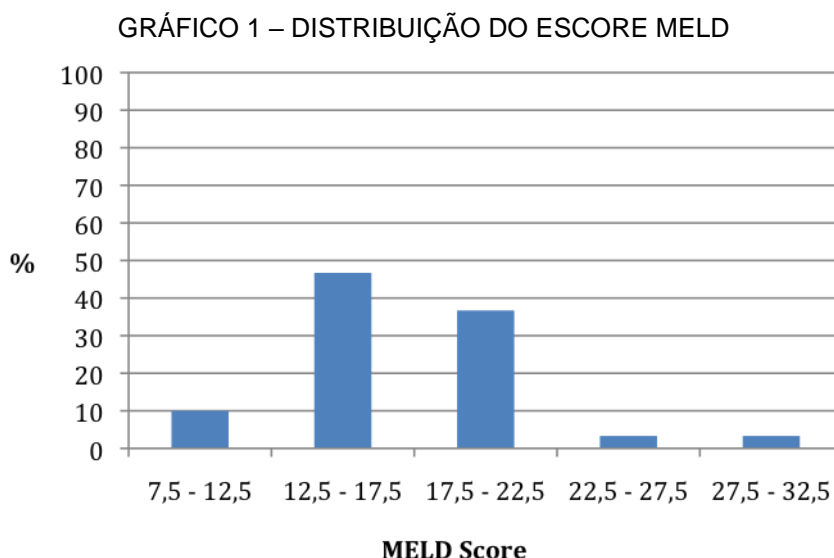
<b>Características</b>	<b>Pacientes</b>
Número	30
Idade (anos)	
Média $\pm$ DP	$51,4 \pm 7,6$
Variação	25-64
95% IC	48,6 a 54,3
Sexo (masculino/feminino)	30/0
Etiologia da cirrose	N (%)
Hepatite C crônica	9 (30,0)
Abuso de álcool	8 (26,67)
NASH	3 (10,0)
Hepatite B crônica	2 (6,7)
Hemocromatose	2 (6,7)
Outros	6 (20,0)
Carcinoma Hepatocelular Associado	4 (13,33)
Classificação de Child-Pugh	
A	4 (13,3)
B	10 (33,3)
C	16 (53,4)
Escore MELD	
10-17	17 (56,7)
18-30	13 (43,3%)

\* DP: desvio padrão; IC: intervalo de confiança; NASH: esteato-hepatite não-alcoólica (non-alcoholic steatohepatitis)

A distribuição com relação à classificação de Child-Pugh pode ser encontrada também na TABELA 1. O escore MELD variou de 10 a 30 pontos no



momento do THC (não foi considerada pontuação extra concedida por hepatocarcinoma), com valor médio de  $17,7 \pm 4,2$  (IC 95% = 16,1 – 19,2). A distribuição do escore MELD pode ser observada no GRÁFICO 1.



Os valores obtidos na dosagem hormonal duas a quatro horas antes e seis meses após o THC, bem como os valores de referência de cada hormônio, podem ser observados na TABELA 2.

TABELA 2 – NÍVEIS SÉRICOS DE TSH, T4 LIVRE, T4 TOTAL E T3

Hormônio	Valores de referência	ANTES THC	APÓS THC	p
TSH	0,3-5,0 mcUI/ml	1,8 (0,1 – 4,9)	2,1 (0,8 – 5,3)	0,34**
T4 livre	0,8– 1,9 ng/dL	1,1 (0,9 – 1,5)	1,2 (0,8 – 2,0)	0,43**
T4 total	4,5-12,5 mcg/dL	$6,9 \pm 2,2$	$8,3 \pm 2,2$	0,02*
T3	70-210 ng/dL	$81,9 \pm 19,5$	$109,9 \pm 27,1$	< 0,001*

\* t Student test / \*\* Wilcoxon test

Analisando os dados, observa-se que quase a totalidade dos pacientes apresentavam valores normais de TSH (96,5%) e T4 livre (100%) antes do THC (valores de referência: 0,3-0,5mcUI/ml e 0,8-1,9 ng/dl, respectivamente) e que não houve variação após o procedimento ( $p=1,00$  e  $p=0,96$ , respectivamente). Os valores médios obtidos antes e após o transplante foram, respectivamente, 1,8 mcUI/ml (0,1-4,9) e 2,1 mcUI/ml (0,8-5,3) para a TSH e 1,1 ng/dl (0,9-1,5) e 1,2 ng/dl (0,8-2,0) para IT4.

Já os valores obtidos para tiroxina total e triiodotironina estavam dentro da faixa normal (valores de referência: 4,5-12,5 mcg/dl e 70-210 ng/dl, respectivamente)

antes e após o transplante, com exceção de quatro pacientes (13,3%) que apresentavam valores anormais. Os valores médios antes e após o transplante foram  $6,9 \pm 2,2$  mcg/dL e  $8,3 \pm 2,2$  mcg/dl para tT4 e  $81,9 \pm 19,5$  e  $109 \pm 27,1$  para T3. Nos quatro pacientes, observou-se a normalização dos valores de tT4 e T3 após THC ( $p=0,02$  e  $p<0,001$ , respectivamente). Na TABELA 3, pode-se observar especificamente as características e os níveis séricos de T3 e tT4 dos quatro pacientes supracitados.

TABELA 3 – NÍVEIS SÉRICOS DE T4 TOTAL E T3 DOS PACIENTES COM VALORES ALTERADOS ANTES DO THC

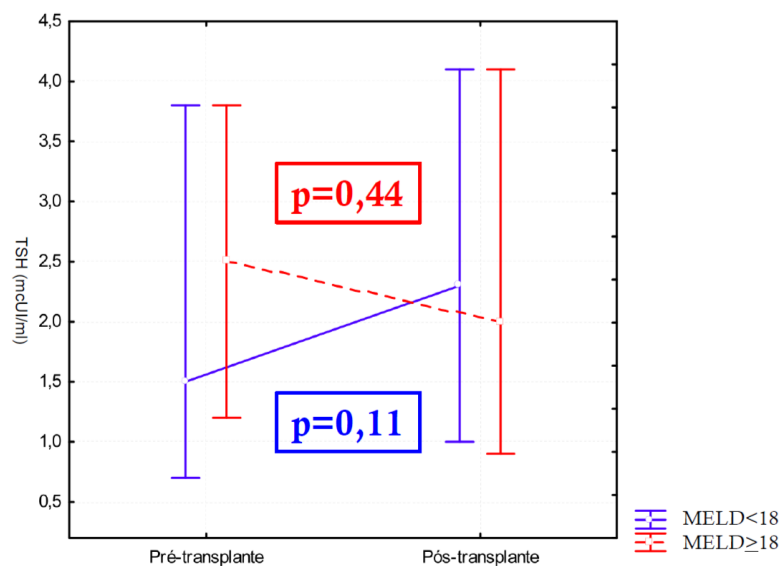
	Classificação MELD	Classificação CHILD	tT4 antes THC (mcg/dl)	T3 antes THC (ng/dl)	tT4 após THC (mcg/dl)	T3 após THC (ng/dl)
P1	22	C	5,43	49,8	6,15	76
P2	27	C	2,3	45,7	11,5	88
P3	14	C	3,13	38	6,9	131
P4	22	C	4,3	52,7	8,5	159,5

\* P: paciente

Para avaliar a influência da gravidade da doença hepática na variação dos níveis séricos desses hormônios, os pacientes foram divididos, no início do estudo, em dois grupos, com base no escore MELD (grupo com MELD < 18 e grupo com MELD  $\geq 18$ , uma vez que o valor médio do escore MELD encontrado no estudo foi de 17,7).

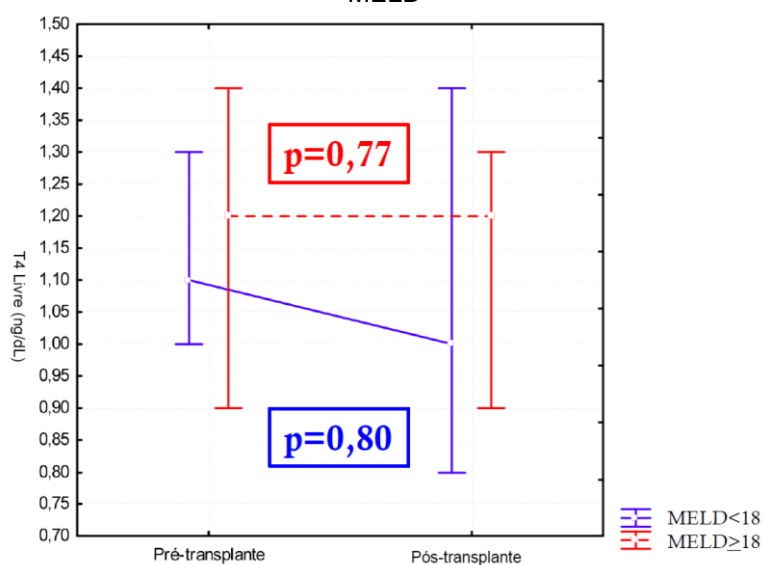
O GRÁFICO 2 ilustra a evolução dos níveis séricos de TSH antes e após o transplante hepático de acordo com o escore MELD. Em ambos os grupos, MELD < 18 e MELD  $\geq 18$ , não foram observadas variações do TSH após o THC ( $p=0,11$  e  $p=0,44$ , respectivamente).

GRÁFICO 2 – EVOLUÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE TSH, DE ACORDO COM O ESCORE MELD



Os níveis séricos de T4 livre antes e após o transplante hepático são ilustrados no GRÁFICO 3. Em ambos os grupos, MELD < 18 e MELD ≥ 18, não foram observadas variações do T4 livre após o THC (p=0,80 e p=0,77, respectivamente). Também não houve diferença significativa nos níveis de T4 livre entre os grupos no pré (p=0,78) e pós-transplante (p=0,42).

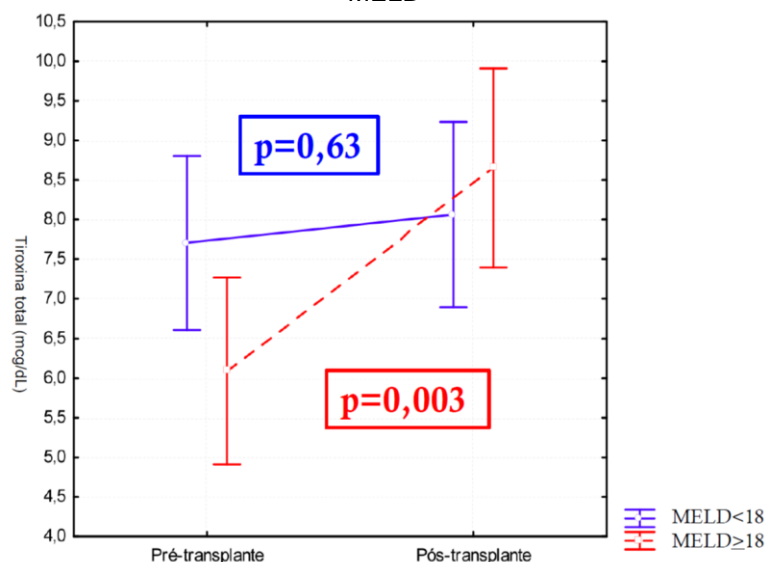
GRÁFICO 3 – EVOLUÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE T4 LIVRE, DE ACORDO COM O ESCORE MELD



A evolução do T4 total pré e pós-transplante de acordo com o escore MELD é mostrada no GRÁFICO 4. No grupo com MELD < 18, nenhuma variação

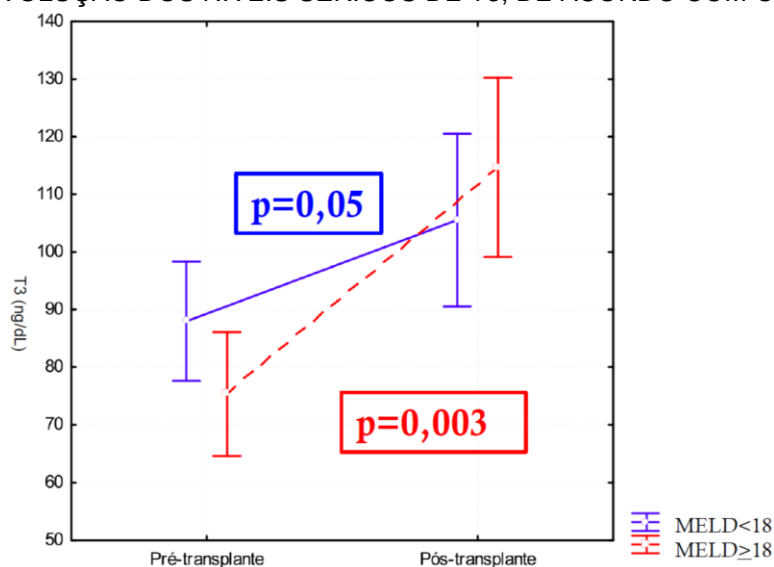
estatisticamente significativa nos valores de tT4 foi observada após o THC ( $p=0,63$ ). Já no grupo com MELD  $\geq 18$ , os valores obtidos foram maiores após o procedimento ( $p=0,003$ ).

GRÁFICO 4 – EVOLUÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE T4 TOTAL, DE ACORDO COM O ESCORE MELD



O GRÁFICO 5 mostra a evolução do T3 sérico. No grupo MELD < 18, não houve variação nos níveis de T3 ( $p = 0,05$ ); já no grupo MELD  $\geq 18$ , houve um aumento nos valores de T3 após o THC ( $p=0,003$ ).

GRÁFICO 5 – EVOLUÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE T3, DE ACORDO COM O ESCORE MELD



## 6 DISCUSSÃO

A Síndrome do doente eutireoideo, também conhecida como síndrome do T3 baixo, tem sido frequentemente relatada em pacientes com doença hepática e em muitas outras doenças crônicas. Como os sinais clínicos de hipotireoidismo aparecem somente após longos períodos de deficiência dos hormônios tireoidianos, a maioria dos pacientes com cirrose hepática permanece assintomática (VAN THIEL, 1985; MOUSTAFA, 2009; NOMURA, 2013).

Alguns estudos sugerem que esta síndrome pode conferir uma vantagem de sobrevivência, pois há uma adaptação do organismo à doença crônica através da redução da taxa metabólica basal dentro dos hepatócitos, reduzindo as necessidades calóricas e preservando a função hepática e o estoque de proteínas do corpo. (MALIK, 2002; GHANAEI, 2012; EL-FEKI, 2016). Bruck et al. (2007) mostrou, em um estudo experimental em ratos, que o hipotireoidismo pode ser benéfico, pois protege o fígado de danos futuros e gera regressão da fibrose já estabelecida. De acordo com o estudo, isso ocorre por uma redução nos níveis de T3, o que gera uma supressão da expressão do colágeno tipo I e melhora da secreção da metaloproteinase 2, causando uma aceleração da regressão da fibrose.

Consistente com os dados da literatura, observamos que no grupo com doença hepática mais grave (grupo com MELD  $\geq 18$ ), os valores de T3 antes do THC estavam abaixo do valor de referência em alguns pacientes e, após o procedimento, houve aumento até a normalização dos níveis de T3. Os valores de TSH e T4 livre eram normais antes do THC e permaneceram normais após. Esses resultados são consistentes com outros estudos que sugerem uma correlação inversa entre os níveis séricos de T3 e a gravidade da disfunção hepática (BORZIO, 1983; KAYACETIN, 2003; JAVED, 2010; EL-FEKI, 2016). Shakoore et al. (2012) mostrou, em um estudo coorte com 50 pacientes portadores de cirrose hepática, baixos níveis de T3 livre e uma relação inversa entre os níveis dos hormônios tireoidianos e a gravidade da disfunção hepática (classificação de Child Pugh). Da mesma forma, Borzio et al. (1983), que estudou 55 pacientes portadores de hepatite crônica e cirrose avançada, encontrou baixos níveis de T3 livre, apesar da presença de eutireoidismo clínico, e sugeriu que os valores de T3 poderiam ser utilizados como marcadores da severidade da disfunção hepática.

Alguns estudos têm mostrado que o hipotireoidismo subclínico controlado pode ser benéfico para pacientes com cirrose por proteger o fígado de danos adicionais. Estes estudos sugerem, inclusive, que a diminuição do T3 livre na circulação atua como um mecanismo de proteção, impedindo o avanço da fibrose e ainda ajudando o fígado a reverter os danos já estabelecidos. (GHANAEI, 2012).

Ao avaliar o impacto do THC na função tireoidiana e nos níveis hormonais periféricos, encontramos a normalização completa de T3 após THC nos quatro pacientes com níveis baixos. Outros autores relataram conclusão semelhante (VAN THIEL, 1985; SEEHOFER, 2002), como Gariani et al. (2016) que realizou uma revisão sistemática, incluindo 21 estudos e 1274 pacientes, com objetivo de estudar os efeitos do THC na função endócrina e sexual dos pacientes cirróticos. Segundo o autor, as alterações dos hormônios tireoidianos são comumente encontradas nestes pacientes e se correlacionam com a gravidade da disfunção hepática. Além disso, na maioria dos estudos da revisão, após THC e com a melhora da função hepática, houve uma normalização da função tireoidiana, exceto por 2 estudos que identificaram apenas alterações hormonais discretas após o procedimento.

Esse estudo apresenta algumas limitações que precisam ser ressaltadas para não haver equívocos na interpretação dos resultados. Primeiramente, o número de pacientes estudados foi relativamente pequeno ( $n=30$ ), pois foi um estudo prospectivo de menos de 3 anos de duração, realizado em um único centro de transplantes. Esse pequeno número de pacientes impossibilita a avaliação e exclusão da influência dos fatores externos sobre a amostra e dificulta a análise estatística. As variáveis estudadas apresentam tanto distribuição normal como assimétrica, obrigando o uso dos testes paramétricos e não-paramétricos e, conseqüentemente, diminuindo a confiabilidade da análise. Além disso, por motivos financeiros e técnicos, os níveis de T3 reverso não foram dosados, o que pode ter subestimado o número de portadores da síndrome do T3 baixo nesse estudo. Outro fator que não foi estudado separadamente foi a etiologia da disfunção hepática, o que pode influenciar os achados encontrados no estudo, principalmente naqueles pacientes com cirrose por abuso de álcool, uma vez que o álcool pode apresentar uma toxicidade direta sobre o parênquima tireoidiano. (KAYACETIN, 2003; GHANAEI, 2012).

Além disso, com o intuito de estudar especificamente uma população adulta masculina com cirrose submetida ao THC, foram excluídas as mulheres. Apesar de

alguns estudos não encontrarem diferença nos resultados ao avaliarem separadamente pacientes do sexo feminino e masculino (SILVEIRA, 2009; EL-FEKI, 2016), acredita-se que a exclusão das mulheres limite a generalização dos achados desse estudo.

## 7 CONCLUSÃO

Os pacientes do sexo masculino com doença hepática terminal submetidos ao transplante hepático cadavérico apresentaram níveis séricos de TSH e IT4 normais antes e depois do THC. Em alguns pacientes com níveis mais baixos de tT4 e T3 antes do THC, houve aumento e normalização desses hormônios após o transplante hepático.

Ao avaliar a gravidade da disfunção hepática, observou-se que nos pacientes com MELD < 18 não houve diferença entre os valores de TSH, IT4, tT4 e T3 do pré e do pós transplante. Porém, nos pacientes com hepatopatia mais avançada (grupo com MELD  $\geq$  18), ao comparar os níveis séricos obtidos antes do THC, houve aumento dos níveis de tT4 e T3 após o procedimento, enquanto que os níveis de TSH e IT4 se mantiveram sem variação.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BORZIO M.; CALDARA R.; BORZIO F.; PIEPOLI V.; RAMPINI, P.; FERRARI, C. **Thyroid function tests in chronic liver disease: evidence for multiple abnormalities despite clinical euthyroidism.** Gut. 1983. 24(7):631-6.
- BRUCK, R.; WEISS, S.; TRAISTER, A.; ZVIBEL, I.; AEED, H.; HALPERN, Z.; OREN, R. **Induced hypothyroidism accelerates the regression of liver fibrosis in rats.** J Gastroenterol Hepatol. 2007. 22(12):2189-94.
- CECIL. **Tratado de Medicina Interna.** 22. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005. v. 2, p. 1617-1633.
- CHILD, C.G.; TURCOTTE, J.G. Surgery and portal hypertension. In: **The liver and portal hypertension.** Philadelphia: Saunders, 1964. p. 50-64.
- CHOPRA, I.J.; SOLOMON, D.H.; CHOPRA, U.; YOUNG, R.T.; CHUA; TECO, G.N. **Alterations in circulating thyroid hormones and thyrotropin in hepatic cirrhosis: evidence for euthyroidism despite subnormal serum triiodothyronine.** J Clin Endocrinol Metab. 1974. 39(3):501.
- EL-FEKI, M.A.F.; ABDALLA, N.H.; ATTA, M.I.; IBRAHIM, A.A. **Serum level of thyroid hormones in patients with chronic hepatitis C vírus infection.** Open Journal of Endocrine and Metabolic Diseases. 2016. 6, 126-134.
- EL-KABBANY, Z.A.; HAMZA, R.T.; HAKIM, A.S.A.; TAWFIK, L.M. **Thyroid and Hepatic Haemodynamic Alterations among Egyptian Children with Liver Cirrhosis.** ISRN Gastroenterol. 2012.595-734.
- EL-SAWY, A.A.A.; TAWFIK, M.A.; **Low serum free and total tri-iodothyronine hormones as possible prognostic factors in liver cirrhotic patients because of chronic hepatitis C.** Tanta Medical Journal. 2015. 43(2): 46-51.
- FERREIRA, L.G.; ANASTÁCIO, L.R.; LIMA, A.S.; CORREIA, M.I.T.D. **Desnutrição e inadequação alimentar de pacientes aguardando transplante hepático.** Rev Assoc Med Bras. 2009. 55(4): 389-93.
- GARIANI, K.; TOSO, C.; PHILIPPE, J.; ORCI, L.A. **Effects of liver transplantation on endocrine function: A systematic review.** Accepted article (04-may-2016): Liver International. DOI: 10.1111/liv.13158
- GHANAEI, F.M.; MEHRDAD, M., MORTAZAVI, S., JOUKAR, F., KHAK, M., ATRKAR-ROUSHAN, Z. **Decreased serum total T3 level in hepatitis B and C related cirrhosis by severity of liver damage.** Annals of Hepatol. 2012. 11(5): 667-71.
- GOTTSCHALL, C.B.A.; SILVA, M.R.A.; CAMARGO, A.C.R.; BURTETT, R.M.; SILVEIRA, T.R. **Avaliação nutricional de pacientes com cirrose pelo vírus da hepatite C: a aplicação da calorimetria indireta.** Arq Gastroenterol. out./dez. 2004. v.41, n. 4.

GREEN, J.R.B.; SNITCHER, E.J.; MOWAT, N.A.G.; EKINS, R.P.; REES, L.H.; DAWSON, A.M. **Thyroid function and thyroid regulation in euthyroid men with chronic liver disease: evidence of multiple abnormalities.** Clin Endocrinol (Oxf). 1977. 7(6):453-61.

IIDA, V.H.; SILVA, T.J.A.; SILVA, A.S.F.; SILVA, L.F.F.; ALVES, V.A.F. **Cirrose hepática: aspectos morfológicos relacionados às suas possíveis complicações. Um estudo centrado em necropsias.** J Bras Patol Med Lab. Fevereiro 2005. v. 41, n. 1, p. 29-36.

JAVED, R.; GHAFOR, F.; BUTT, A.K.; KHAN, A. **Significance of Total and Free Thyroid Hormones in relation to Serum Proteins in Chronic Hepatitis B patients and normal controls.** Pakistan Journal of Medical Research. 2010. 49(3):85-8.

JENNINGS, A.S.; FERGUSON, D.C.; UTIGER, R.D. **Regulation of the Conversion of Thyroxine to Triiodothyronine in the Perfused Rat Liver.** J Clin Invest. 1979. 64(6):1614-23.

KABADI, U.M.; KABADI, M.U.; PREMACHANDRA, B.N. **Low serum T3 and raised reverse T3 levels in hepatic cirrhosis: role of glucagon.** Am J Gastroenterol. 1991. 86(10):1504-7.

KAMATH, P.S.; WIESNER, R.H.; MALINCHOC, M.; KREMERS, W.; THERNEAU, T.M.; KOSBERG, C.L.; D'AMICO; DICKSON, E.R.; KIM, W.R. **A model to predict survival in patients with endstage liver disease.** Hepatology. 2001. 33:464-70.

KAYACETIN, E.; KISAKOLB, G.; KAYAB. **Low serum total thyroxine and free triiodothyronine in patients with hepatic encephalopathy due to non-alcoholic cirrhosis.** Swiss Med Weekly. 2003. 133(13-14):210-3.

KHARB, S.; GARG, M.K.; PURI, P.; BRAR, K.S.; PANDIT, A.; SRIVASTAVA, S. **Assessment of thyroid and gonadal function in liver diseases.** Indian Journal of Endocrinology and Metabolism. jan-feb 2015. 19(1): 89-94.

MALIK, R.; HODGSON, H. **The relationship between the thyroid gland and the liver.** QJM. 2002. 95(9):559-69.

MALINCHOC, M.; KAMATH, P.S.; GORDON, F.D.; PEINE, C.J.; RANK, J.; TER BORG, P.C. **A model to predict survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts.** Hepatology. 2000. 31:864-71.

MIES, S. **Transplante de fígado.** Rev Ass Med Brasil. 1998. 44(2): 127-34.

MOUSTAFA, A.H.A.; ALI, E.M.M.; MOHAMED, T.M.; ABDOL, H.I. **Oxidative stress and thyroid hormones in patients with liver diseases.** Eur J Intern Med. 2009. 20(7):703-8.

MUZZILLO, D.A.; CORTEZ-PINTO, H. Cirrose Hepática. In: COELHO, J.C.U. **Aparelho Digestivo – Clínica e Cirúrgica / Júlio Coelho**. 4. ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2005. v.2, cap. 123, p. 1537-1547.

NOMURA, S.; PITTMAN, C.S.; CHAMBERS, J.B.J.; BUCK, M.W.; SHIMIZU, T. **Reduced Peripheral Conversion of Thyroxine to Triiodothyronine in Patients with Hepatic Cirrhosis**. The journal of Clinical Investigation. 1975. V.56, 643-652.

POFFO, M.R.; SAKAE, T.M.; MOTA, A.; SOUZA, A.R. **Perfil epidemiológico e fatores prognósticos de mortalidade intra-hospitalar de pacientes cirróticos internados no Hospital Nossa Senhora da Conceição**. Arquivos Catarinenses de Medicina. 2009. v. 38, n. 3.

PUGH, R.N.H.; MURRAY-LYON, I.M.; DAWSON, J.L.; PIETRONI, M.C.; WILLIAMS, R. **Transection of the esophagus in bleeding oesophageal varices**. Br J Surg. 1973. 60:648-52.

ROSEN, C.B.; PIMENTEL, S.K. Anatomia e Fisiologia do Fígado. In: COELHO, J.C.U. **Aparelho Digestivo – Clínica e Cirúrgica / Júlio Coelho**. 4. ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2005. v.2, cap. 109, p. 1371-1379.

SEEHOFER, D.; STEINMUELLER, T.; GRAEF, K.J.; RAYES, N.; WIEGAND, W.; TULLIUS, S.G.; SETTMACHER, U.; NEUHAUS, P. **Pituitary Function Test and Endocrine Status in Patient with Cirrhosis of the Liver before and after Hepatic Transplantation**. Ann Transplant. 2002. 7(2):32–7.

SHAKOOR, S.; KANEEZ, F.S.; IFTIKHAR, U. **Free T3 as a Reliable Indicator of Thyroid Dysfunction in Cirrhosis**. Iamure. 2012. 1(1).

TOWSEND ET AL. SABISTON: **Tratado de Cirurgia**. 18. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. v. 1, 863-875.

VAN THIEL, D.; GAVALER, J.S.; TARTER, R.; SCHADE, R.R.; GAVALER, J.S.; SANGHVI, A. **Pituitary and thyroid hormone levels before and after orthotopic hepatic transplantation and their responses to thyrotropin-releasing hormone**. J Clin Endocrinol Metab. 1985. 60(3):569-74.

VAN THIEL, D.H.; UDANI, M.; SCHADE, R.; SANGHVI, A.; STARZL; T.E. **Prognostic Value of Thyroid Hormone Levels in Patients Evaluated for Liver Transplantation**. Hepatology. 1985. 5(5):862–6.

VIANNA, R.M.M. Transplante Hepático. In: COELHO, J.C.U. **Aparelho Digestivo – Clínica e Cirúrgica / Júlio Coelho**. 4. ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2005. v.2, p. 1371-1393, 1537-1547, 1749-1778.

WARD, W.S.; MACIEL, R.M.B. **Valor Preditivo da dosagem das iodotironinas na avaliação prognóstica de doentes graves**. Rev Ass Med Brasil. 1997. 43 (2): 114-8.

## **ANEXO 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

*Nota: Esse termo foi entregue para todos os pacientes com cirrose submetidos à avaliação em um estudo completo sobre as alterações endócrinas antes e após o transplante hepático. Essa tese de mestrado, que estuda as alterações hormonais tireoidianas, corresponde a apenas um fragmento desse estudo.*

### **Título do Projeto: Avaliação Função Sexual e Hormonal em Pacientes com Cirrose Hepática antes e após o Transplante Hepático**

**Investigador: Dr Julio C. U. Coelho**

**Local da Pesquisa: Hospital de Clínicas - UFPR**

**Endereço e telefone: Rua General Carneiro, 181. Tel 3360-1886**

### **PROPÓSITO DA INFORMAÇÃO AO PACIENTE E DOCUMENTO DE CONSENTIMENTO**

Você está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa, coordenada por um profissional de saúde agora denominado pesquisador. Para poder participar, é necessário que você leia este documento com atenção. Ele pode conter palavras que você não entende. Por favor, peça aos responsáveis pelo estudo para explicar qualquer palavra ou procedimento que você não entenda claramente.

O propósito deste documento é dar a você as informações sobre a pesquisa e, se assinado, dará a sua permissão para participar no estudo. O documento descreve o objetivo, procedimentos, benefícios e eventuais riscos ou desconfortos caso queira participar. Você só deve participar do estudo se você quiser. Você pode se recusar a participar ou se retirar deste estudo a qualquer momento.

### **INTRODUÇÃO**

A doença hepática crônica pode causar alterações hormonais significantes, inclusive dos hormônios sexuais e das glândulas tireóide e paratireóide. Candidatos à transplante hepático, freqüentemente apresentam ginecomastia (mamas aumentadas), perda ou diminuição da libido (desejo sexual), disfunção erétil

(dificuldade de ereção do pênis), dismenorréia (dor na época da menstruação) e infertilidade.

A determinação de hormônios sexuais e de outros hormônios antes e após o transplante hepático ainda não foi realizada em nosso meio.

### **PROPÓSITO DO ESTUDO**

O objetivo do presente estudo é avaliar a função sexual e endócrina antes e após o transplante hepático através de:

1. Determinação da dosagem de hormônios (sexuais, tireoidianos, paratireoidianos, IGF1) antes e após o transplante hepático.
2. Determinar a qualidade de vida sexual antes e após o transplante hepático.
3. Determinar as alterações do ciclo menstrual nas mulheres antes do transplante e o período de tempo pós-transplante hepático para correção dessas alterações.

### **SELEÇÃO**

Serão incluídos no estudo pacientes com cirrose hepática avançada, a serem submetidos à transplante hepático, do sexo masculino (18 a 60 anos).

### **PROCEDIMENTOS**

Serão obtidos 50 ml de sangue dos pacientes em jejum, antes (no máximo 6 meses antes) e 6 meses após o transplante para dosagem sanguínea dos hormônios avaliados pelo estudo. Os exames serão coletados com material estéril, adequado para o procedimento, e as amostras serão processadas em laboratório qualificado.

O paciente será beneficiado na medida em que haverá uma melhor compreensão de sua função endócrina, pré e pós transplante.

Não haverá riscos inerentes ao estudo.

**PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA:**

Sua decisão em participar deste estudo é voluntária. Você pode decidir não participar no estudo. Uma vez que você decidiu participar do estudo, você pode retirar seu consentimento e participação a qualquer momento. Se você decidir não continuar no estudo e retirar sua participação, você não será punido ou perderá qualquer benefício ao qual você tem direito.

**CUSTOS**

Não haverá nenhum custo a você relacionado aos procedimentos previstos no estudo.

**PAGAMENTO PELA PARTICIPAÇÃO**

Sua participação é voluntária, portanto você não será pago por sua participação neste estudo.

**PERMISSÃO PARA REVISÃO DE REGISTROS, CONFIDENCIALIDADE E ACESSO AOS REGISTROS:**

O Investigador responsável pelo estudo e equipe irá coletar informações sobre você. Em todos esses registros um código substituirá seu nome. Todos os dados coletados serão mantidos de forma confidencial. Os dados coletados serão usados para a avaliação do estudo, membros das Autoridades de Saúde ou do Comitê de Ética, podem revisar os dados fornecidos. Os dados também podem ser usados em publicações científicas sobre o assunto pesquisado. Porém, sua identidade não será revelada em qualquer circunstância.

Você tem direito de acesso aos seus dados. Você pode discutir esta questão mais adiante com seu médico do estudo.

## **CONTATO PARA PERGUNTAS**

Se você ou seus parentes tiver (em) alguma dúvida com relação ao estudo, direitos do paciente, ou no caso de danos relacionados ao estudo, você deve contatar o Investigador do estudo ou sua equipe. Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como um paciente de pesquisa, você pode contatar Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pelo telefone: 3360-1896. O CEP trata-se de um grupo de indivíduos com conhecimento científicos e não científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada do estudo de pesquisa para mantê-lo seguro e proteger seus direitos.

## **DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO DO PACIENTE**

Eu li e discuti com o investigador responsável pelo presente estudo os detalhes descritos neste documento. Entendo que eu sou livre para aceitar ou recusar, e que eu posso interromper minha participação a qualquer momento sem dar uma razão. Eu concordo que os dados coletados para o estudo sejam usados para o propósito acima descrito

Eu entendi a informação apresentada neste termo de consentimento. Eu tive a oportunidade para fazer perguntas e todas as minhas perguntas foram respondidas.

Eu receberei uma cópia assinada e datada deste Documento de Consentimento Informado.

_____	_____	_____
NOME DO PACIENTE	ASSINATURA	DATA
_____	_____	_____
NOME DO INVESTIGADOR	ASSINATURA	DATA
(Pessoa que aplicou o TCLE)		

## ANEXO 2 – PROTOCOLO DE ESTUDO PARA TODOS PACIENTES

*Nota: Esse termo foi entregue para todos os pacientes com cirrose submetidos à avaliação em um estudo completo sobre as alterações endócrinas antes e após o transplante hepático. Essa tese de mestrado, que estuda as alterações hormonais tireoidianas, corresponde a apenas um fragmento desse estudo.*

### **Avaliação da Função Sexual e Hormonal em Pacientes com Cirrose Hepática antes e após o Transplante Hepático**

Data do transplante: \_\_\_\_\_ Tipo de Transplante: ( ) Cadavérico ( ) Intervivos

Identificação:

Nome: \_\_\_\_\_ Registro: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_ Sexo: feminino ( ) masculino ( )

Altura: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_

Diagnóstico definitivo: \_\_\_\_\_

Doenças associadas \_\_\_\_\_

Pré-operatório imediato: MELD \_\_\_\_\_; Child-Pugh \_\_\_\_\_

Bilirrubina total \_\_\_\_\_; bilirrubina direta \_\_\_\_\_; albumina \_\_\_\_\_

TAP/RNI \_\_\_\_\_: Creatinina sérica \_\_\_\_\_; ALT \_\_\_\_\_;

AST \_\_\_\_\_

### **DADOS DO TRANSPLANTE**

Total de transfusão de concentrado de hemácias:

per-operatório \_\_\_\_\_ unidades; até 48 horas pós-TH \_\_\_\_\_ unidades;

3-7º dia pós TH \_\_\_\_\_ unidades

Duração da isquemia fria \_\_\_\_\_; Isquemia quente \_\_\_\_\_

Duração total do transplante \_\_\_\_\_ horas

Ascite: Não ( ) ; Sim ( ) Quanto \_\_\_\_\_



Anátomo-Patológico do Explante: \_\_\_\_\_

### **PÓS-TRANSPLANTE**

Todos esquemas de imunossupressão (com datas):

---

---

---

Rejeição: a) não; b) sim (data e tratamento/duração)

---

Outras complicações pós-transplante e data

---

---

Recidiva do VHC ou VHB: a) não tem; b) Tem e não recidivou; c) Tem e recidivou

Biópsia hepática no pós transplante: a) não; b) sim (data \_\_\_\_\_) Resultado:

---

**ANEXO 3 – PARECER DO CÔMITE DE ÉTICA EM PESQUISAS**

Curitiba, 30 de julho de 2008.

Ilmo Sr  
Julio Cesar Uili Coelho  
Neste

Prezado Pesquisador:

Comunicamos que o Projeto de Pesquisa intitulado “Avaliação da Função Sexual e Hormonal em Pacientes com Cirrose Hepática antes e após o Tratamento Hepático”, foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, em reunião realizada no dia 29 de julho de 2008. O referido projeto atende aos aspectos das Resoluções CNS 196/96, e demais, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Ministério da Saúde.

CAAE: 0159.0.208.000-08  
Registro CEP: 1712.129/2008-07

Conforme a Resolução 196/96, solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos.

Data para entrega do primeiro relatório: 30 de janeiro de 2009.

Atenciosamente,

**Renato Tambara Filho**  
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa  
em Seres Humanos do Hospital de Clínicas/UFPR

# THE INFLUENCE OF END-STAGE LIVER DISEASE AND LIVER TRANSPLANTATION ON THYROID HORMONES

Karla Rocha PENTEADO<sup>1</sup>, Júlio Cezar Uili COELHO<sup>2</sup>, Mônica Beatriz PAROLIN<sup>1</sup>, Jorge Eduardo Fouto MATIAS<sup>2</sup> and Alexandre Coutinho Teixeira de FREITAS<sup>2</sup>

**ABSTRACT - Background** - Thyroid dysfunction has been reported in most chronic illnesses including severe liver disease. These defects in thyroid hormone metabolism result in the sick euthyroid syndrome, also known as low T3 syndrome. **Objectives** - Our objective was to evaluate the thyroid function in patients with end stage liver disease prior and after deceased donor liver transplantation and to correlate thyroid hormonal changes with the MELD score (Model for End stage Liver Disease). **Methods** - In a prospective study, serum levels of thyrotropin (thyroid stimulating hormone - TSH), total thyroxine (tT4), free thyroxine (fT4) and triiodothyronine (T3) from 30 male adult patients with end stage liver disease were measured two to four hours before and 6 months after liver transplantation (LT). MELD was determined on the day of transplant. For this analysis, extra points were not added for patients with hepatocellular carcinoma. **Results** - The patients had normal TSH and fT4 levels before LT and there was no change after the procedure. Total thyroxine and triiodothyronine were within the normal range before LT, except for four patients (13.3%) whose values were lower. Both hormones increased to normal values in all four patients after LT ( $P=0.02$  and  $P<0.001$ , respectively). When the patients were divided into two groups (MELD  $<18$  and MELD  $\geq 18$ ), it was observed that there was no change in the TSH, freeT4, and total T4 levels in both groups after LT. Although there was no significant variation in the level of T3 in MELD  $<18$  group ( $P=0.055$ ), there was an increase in the MELD  $\geq 18$  group after LT ( $P=0.003$ ). **Conclusion** - Patients with end stage liver disease subjected to liver transplantation had normal TSH and fT4 levels before and after LT. In a few patients with lower tT4 and T3 levels before LT, the level of these hormones increased to normal after LT.

**HEADINGS** - Liver transplantation. Thyrotropin. Thyroxine. Triiodothyronine. Liver cirrhosis. End stage liver disease. Euthyroid sick syndromes.

## INTRODUCTION

Thyroid hormones are essential for normal basal metabolic rate regulation of all cells, including hepatocytes<sup>(1, 9, 10)</sup>. The liver plays an important role in maintaining thyroid hormone homeostasis. It synthesizes and secretes the thyroid hormone-binding proteins and it is the principal organ responsible for the conversion of thyroxine (T4) to triiodothyronine (T3), accounting for 80% of the T3 produced daily from T4<sup>(1, 6, 8, 9, 19)</sup>. T4 is a prohormone and the main secretory product of the thyroid and T3 is the biologically active form of thyroid hormone.

Thyroid dysfunction has been reported in several chronic diseases, including in end stage liver disease (ESLD)<sup>(3, 9, 10, 15)</sup>. These thyroid hormone metabolism changes result in the sick euthyroid syndrome, also known as low T3 syndrome. This is characterized by reduction of extra-thyroidal T4-to-T3 conversion and,

consequently, a low total T3, low free T3, an elevated rT3 (reverse T3), normal/low total T4 and normal/high free T4<sup>(1, 4, 8-10, 15, 19)</sup>.

The relationship between ESLD and thyroid hormones remains controversial. Some studies have demonstrated an inverse correlation between serum T3 concentrations and the severity of liver dysfunction<sup>(1, 7, 9, 10, 15, 17)</sup>. However, most patients with ESLD are euthyroid and have no clinical signs of hypothyroidism<sup>(9, 19)</sup>. Thyroid function has been evaluated as a marker of prognosis of liver disease and the thyroid function abnormalities usually are reversed following liver function improvement<sup>(10, 15, 16)</sup>. The correlation between the thyroid hormonal changes and the MELD score has not been evaluated yet. In the present study, the influence of ESLD and liver transplantation (LT) in thyroid function and peripheral hormone levels was evaluated prior and after LT. The correlation between thyroid hormone levels and the MELD score was also assessed.

Declared conflict of interest of all authors: none

Disclosure of funding: no funding received

<sup>1</sup> Serviço de Transplante Hepático do Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná (UFPR); <sup>2</sup> Departamento de Cirurgia do Aparelho Digestivo, UFPR, Curitiba, PR, Brasil.

Correspondence: Prof. Júlio Cezar Uili Coelho, Rua Bento Viana, 1140, ap. 2202. CEP: 80240-110 - Curitiba, PR, Brasil. Email: coelhoju@yahoo.com.br

## METHODS

### Subjects

The protocol of this study was approved by the Research Committee of the University Hospital of the Federal University of Paraná, Brazil and conformed to the ethical guidelines of the 1975 Helsinki declaration. All patients provided informed consent to participate in the study.

In the period between August 2008 to January 2011, 93 patients underwent LT and were all prospectively selected to participate in the study. Patients subjected to living donor liver transplantation, re-transplantation, multiorgan transplantation, domino liver transplantation, split or reduced liver transplantation were excluded, as well, patients under 18 years of age, females and five patients who died before the study completion. We therefore analyzed a total of 30 patients, after excluding those mentioned above, in order to specifically study the male population, subjected to deceased donor liver transplantation. Exclusion of some group of patients limits the generalization of the findings of the study.

### Assays

Peripheral venous blood samples were collected 2-4 hours prior to anesthesia induction for LT and 6 months after the transplantation for determination of serum level of thyroid-stimulating hormone (TSH), total thyroxine (tT4), free thyroxine (fT4) and triiodothyronine (T3) by specific radioimmunoassay. Serum samples were kept frozen at -80°C to be assayed later. The patients did not receive any medication that might have affected thyroid hormone determination. Serum total bilirubin, pro-thrombin, and creatinine were measured by routine biochemical tests to determine the MELD score on the transplantation day.

After LT, all patients were placed on standard immunosuppressive protocol consisting of tacrolimus or cyclosporine, mycophenolate mofetil and corticosteroids.

### Statistical analysis

All data were obtained by the investigator and entered into a spreadsheet (Microsoft Excel®), and later exported for further statistical analysis (Statistica - Statsoft®).

Values were expressed as average and standard deviation (average  $\pm$  SD) for continuous variables symmetrically distributed and as median, minimum and maximum values for the asymmetric distribution. The estimate of the difference of continuous variables with normal distribution was performed by parametric Student *t* test for dependent samples and Anova for repeated measures. Nonparametric tests Wilcoxon and Friedman Anova were used for asymmetric distribution of

variables. The MacNemar test was applied to study the behavior of hormonal and biochemical variables according to reference values, evaluating changes in categories: normal, below and above the reference value, before and after liver transplantation. Results were considered statistically significant when  $P \leq 0.05$ .

## RESULTS

Epidemiological and clinical features of the patients are shown in Table 1. The age of the patients varies from 25 to 64 years, with a mean of 51.4 years. Etiology of liver disease varied widely. The most common causes were chronic hepatitis C virus infection (30%) and alcohol (26.7%). All patients with alcoholic cirrhosis had abstained from alcohol for at least 6 months prior to LT. Child-Pugh classification and MELD score were used to determine the severity of the liver disease. MELD ranged from 10 to 30 points, with an average of  $17.7 \pm 4.2$  (95% CI = 16.1-19.2). For this purpose, additional points were not added to the MELD score of patients with associated hepatocellular carcinoma.

The serum values of TSH, tT4, fT4 and T3 before and 6 months after liver transplantation are shown in Table 2. Almost all patients had normal TSH (96.5%) and fT4 (100%) levels before LT (control values: 0.3-5.0 mIU/mL and 0.8-1.9 ng/dL, respectively) and there was no change after LT

TABLE 1. Epidemiological and clinical characteristics of the patients

Characteristics	Patients
Number	30
Age (year)	
Mean $\pm$ SD	51.4 $\pm$ 7.6
Range	25-64
95% CI	48.6 to 54.3
Gender (male/female)	30/0
Etiology of Cirrhosis	N (%)
Chronic HCV infection	9 (30.0)
Ethanol chronic abuse	8 (26.7)
NASH	3 (10.0)
Chronic HBV infection	2 (6.7)
Hemochromatosis	2 (6.7)
Others	6 (20.0)
Hepatocellular Carcinoma Associated	4 (13.3)
Child-Pugh Classification	
A	4 (13.3)
B	10 (33.3)
C	16 (53.4)
MELD Score	
10-17	17 (56.7)
18-22	11 (36.7)
>23	2 (6.7)

CI: confidence interval; HCV: hepatitis C virus; HBV: hepatitis B virus; NASH: non-alcoholic steatohepatitis

TABLE 2. Serum levels of TSH, Free T4, Total T4, and T3

Hormone	Reference Value	Before LT	After LT	P
TSH	0.3-5.0 mIU/mL	1.8 (0.1 - 4.9)	2.1 (0.8 - 5.3)	0.34**
Free T4	0.8- 1.9 ng/dL	1.1 (0.9 - 1.5)	1.2 (0.8 - 2.0)	0.43**
Total T4	4.5-12.5 mcg/dL	6.9 $\pm$ 2.2	8.3 $\pm$ 2.2	0.02*
T3	70-210 ng/dL	81.9 $\pm$ 19.5	109.9 $\pm$ 27.1	<0.001*

TSH: thyroid stimulating hormone; LT: liver transplantation; \* *t* Student test / \*\* Wilcoxon test



( $P=1.00$  and  $P=0.96$ , respectively). The average values before and after transplantation were  $1.8 \text{ mcUI/mL}$  ( $0.1-4.9$ ) and  $2.1 \text{ mcUI/mL}$  ( $0.8-5.3$ ) for TSH and  $1.1 \text{ ng/dL}$  ( $0.9-1.5$ ) and  $1.2 \text{ ng/dL}$  ( $0.8-2.0$ ) for fT4.

Total thyroxine and triiodothyronine (control values:  $4.5-12.5 \text{ mcg/dL}$  and  $70-210 \text{ ng/dL}$ , respectively) were normal before and after LT (tT4 was  $6.9 \pm 2.2 \text{ mcg/dL}$  and  $8.3 \pm 2.2 \text{ mcg/dL}$ ; T3 was  $81.9 \pm 19.5$  and  $109 \pm 27.1$  before and after LT respectively), except for four patients (13.3%) with abnormal values. Both hormones increased to normal values in all four patients after LT ( $P=0.02$  and  $P<0.001$ , respectively).

In order to evaluate the influence of the severity of the end-stage liver disease on the variation of serum levels of these hormones, patients were divided into two groups, based on the MELD score (MELD  $<18$  group and MELD  $\geq 18$  group - the average MELD value in the study was 17.7).

Figure 1 illustrates serum level changes of TSH before and after LT according to the classification of MELD score.

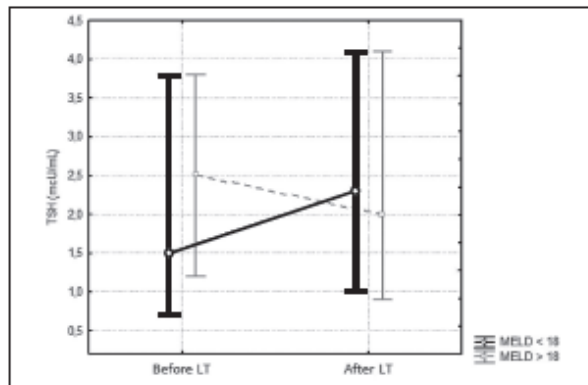


FIGURE 1. Evolution of Serum TSH according to the MELD Score. Liver transplantation (LT); thyroid-stimulating hormone (TSH). In both MELD  $<18$  group ( $P=0.11$ ) and MELD  $\geq 18$  group ( $P=0.77$ ), no statistically significant changes was observed.

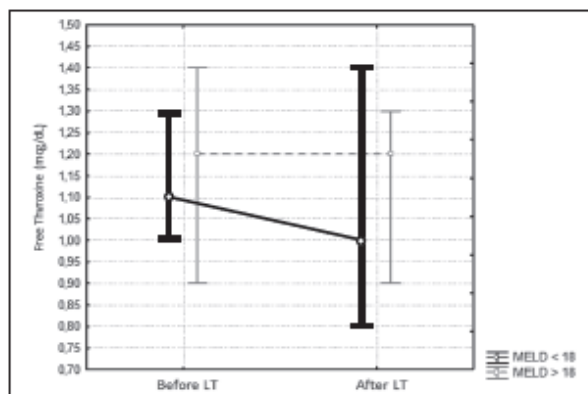


FIGURE 2. Evolution of Serum fT4 according to the MELD Score. Liver transplantation (LT); free thyroxine (fT4). In both MELD  $<18$  group ( $P=0.80$ ) and MELD  $\geq 18$  group ( $P=0.77$ ), no statistically significant changes was observed.

Both in the MELD  $<18$  and in the MELD  $\geq 18$  groups, there was no change in the TSH level after LT ( $P=0.11$  and  $P=0.44$ , respectively).

Free T4 serum levels prior and after LT are illustrated in Figure 2. Both in the MELD  $<18$  and in the MELD  $\geq 18$  groups, there was no change in the level of fT4 after LT ( $P=0.80$  and  $P=0.77$ , respectively). There was no significant difference in levels of fT4 between both groups in the pre ( $P=0.78$ ) and post-transplant ( $P=0.42$ ).

Total T4 level pre- and post-liver transplantation according to the MELD score is shown in Figure 3. In MELD  $<18$  group, there was no significant variation in the amount of tT4 after LT ( $P=0.63$ ). In MELD  $\geq 18$  group this measure was higher after LT ( $P=0.003$ ).

T3 levels prior and after LT are illustrated in Figure 4. Although there was no significant variation in the level of T3 in MELD  $<18$  group ( $P=0.055$ ), there was an increase in the MELD  $\geq 18$  group after LT ( $P=0.003$ ).

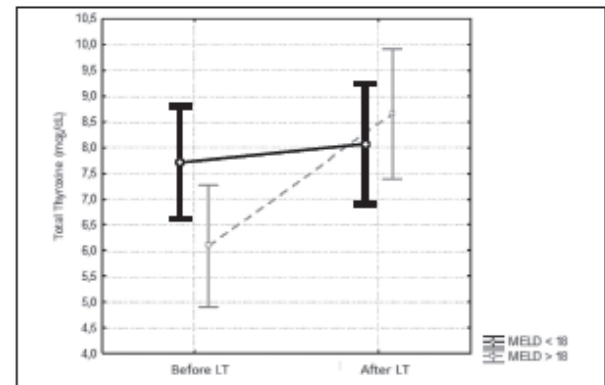


FIGURE 3. Evolution of Serum tT4 according to the MELD Score. Liver transplantation (LT); total thyroxine (tT4). In MELD  $<18$  group, there was no change in the tT4 serum levels ( $P=0.63$ ). The values of tT4 increased in the MELD  $\geq 18$  group ( $P=0.003$ ).

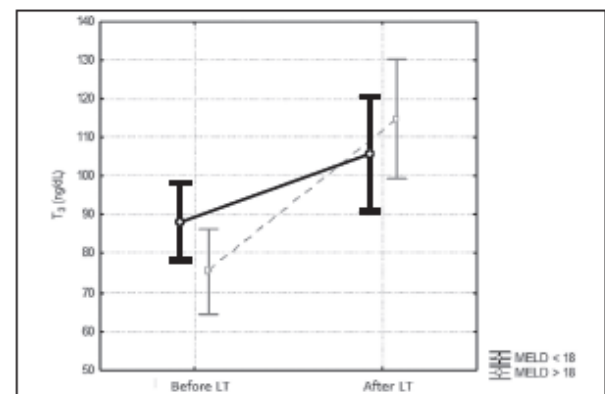


FIGURE 4. Evolution of Serum T3 according to the MELD Score. Liver transplantation (LT); triiodothyronine (T3). There was no significant variation in the level of T3 in MELD  $<18$  group ( $P=0.055$ ), but there was an increase in the MELD  $\geq 18$  group after LT ( $P=0.003$ ).

## DISCUSSION

The sick euthyroid syndrome, also known as low T3 syndrome, has been reported in several chronic diseases, including in chronic liver disease<sup>(1, 4, 8-11, 15, 19)</sup>. Since clinical signs of hypothyroidism develop only after prolonged period of thyroid hormone depletion, most cirrhotic patients remain asymptomatic<sup>(14)</sup>.

Low FT3 levels may be due to alterations of two main enzymes acting in the liver as part of the iodo-thyronine seleno-deiodinase enzyme system. The type 1 and type 3 deiodinases are responsible for extra- thyroidal production of T3 and inactivation of thyroid hormones, respectively. The decrease in total T3 is probably reflecting a reduced deiodinase type 1 activity, resulting in reduced conversion of T4 to T3 and an increase in conversion of T4 to reverse T3 by the deiodinase type 3 system in the liver of cirrhotic patient. Although, despite alteration in serum T3, serum TSH and T4 are reported to be steady, indicating adaptive mechanisms by which the body reduces basal metabolic rate and preserve the liver function<sup>(5, 10)</sup>.

Some studies suggest that this syndrome may confer a survival advantage, which adapts an organism to chronic illness by reducing the basal metabolic rate within hepatocytes, reducing caloric requirements and preserving liver function and total body protein stores<sup>(5, 10)</sup>. Bruck et al. showed in an experimental study on rats that subclinical hypothyroidism can be beneficial both in protecting the liver from further damage and in regression of established fibrosis in induced liver fibrosis<sup>(2)</sup>.

One important observation is the finding of low free T3. Consistently with literature data, we observed that in the group with more severe liver disease (MELD  $\geq 18$  group), the values of T3 before LT were below the reference value in some patients. T3 increased to normal value after LT. In contrast, no significant changes were observed in the values of TSH and free T4. These findings are consistent with other

studies that suggested that T3 serum levels correlate inversely with the severity of liver dysfunction<sup>(1, 7, 9, 10, 15, 17)</sup>. Shakoor et al. have shown that the free T3 level is low in a cohort of 50 cirrhotic patients. These authors have also reported an inverse relationship between free T3 level and the severity of liver dysfunction<sup>(15)</sup>. Similarly, Borzio et al. who studied 55 patients of chronic hepatitis found low free T3 levels despite the presence of clinical euthyroidism<sup>(1)</sup>.

Some studies have shown that controlled subclinical hypothyroidism might be beneficial for euthyroid cirrhotic patients by protecting the liver from further damage. These studies, therefore, could be suggestive of a protective mechanism in which lower circulating T3 contributes to protect the liver from further fibrosis and helps the liver to reverse the damages<sup>(2, 12)</sup>.

When evaluating the impact of liver transplantation on the thyroid function and on the peripheral hormone levels, we found complete normalization of T3 following liver transplantation in the four patients with low levels. Other authors reported similar finding<sup>(13, 15, 18)</sup>. Similarly to Seehofer et al. studied hormonal changes in 22 patients with chronic liver disease, who underwent LT. The patients have shown the already described "low T3 syndrome" and it completely resolved after LT<sup>(13)</sup>.

## CONCLUSION

Patients with end-stage liver disease subjected to liver transplantation had normal TSH and fT4 levels before and after LT. In a few patients with lower tT4 and T3 levels before LT, the level of these hormones increased to normal after LT.

## Authors' contributions

All authors contributed in the collection and analysis of data. The literature review and the development of the article were held by Penteado KR, with the assistance and revision of Coelho JCU.

Penteado KR, Coelho JCU, Parolin MB, Matias JEF, Freitas ACT. Avaliação do impacto da cirrose e do transplante hepático na função tireoidiana. *Arq Gastroenterol.* 2015;52(2):124-8.

**RESUMO - Contexto** - A disfunção tireoidiana tem sido relatada em associação com a maioria das doenças crônicas, incluindo a doença hepática terminal. Estes defeitos no metabolismo dos hormônios tireoidianos resultam na síndrome do doente eutireoideo ou, também conhecida como síndrome do T3 baixo. **Objetivos** - Avaliar a função tireoidiana em pacientes com doença hepática avançada, antes e depois de serem submetidos ao transplante hepático cadavérico (THC) e, correlacionar as alterações hormonais da tireoide com o MELD. **Métodos** - Em um estudo prospectivo, os níveis séricos de tireotropina (hormônio estimulante da tireoide - TSH), tiroxina total (T4 total), tiroxina livre (T4 livre) e triiodotironina (T3) de 30 pacientes adultos do sexo masculino com doença hepática terminal foram dosados 2 e 4 horas antes e 6 meses após o THC. O valor do MELD foi determinado no dia do procedimento. Para esta análise, os pontos extras não foram adicionados para os pacientes com carcinoma hepatocelular. **Resultados** - Os pacientes apresentaram níveis de TSH e T4 livre normais antes do THC e não houve nenhuma alteração após o procedimento. As dosagens de T4 total e T3 no início do estudo estavam dentro da faixa normal, exceto por quatro pacientes (13,3%), os quais apresentavam valores abaixo da referência. Ambos os hormônios apresentaram um aumento 6 meses após o THC ( $P=0,02$  e  $P<0,001$ , respectivamente). Quando os pacientes foram divididos em dois grupos (MELD  $<18$  e MELD  $\geq 18$ ) não observamos diferença nos níveis de TSH, T4 total e T4 livre entre os grupos após o THC. Apesar de não haver variação nos níveis de T3 no grupo com MELD  $<18$  ( $P=0,055$ ), houve um aumento no grupo MELD  $\geq 18$  após o THC ( $P=0,003$ ). **Conclusão** - Os pacientes com cirrose hepática submetidos a transplante hepático tinham valores normais de TSH e T4 livre antes e após o THC. Nos poucos pacientes que apresentavam valores baixos de T4 total e T3 antes do THC, houve normalização destes hormônios após o THC. **DESCRITORES** - Transplante hepático. Tireotropina. Tiroxina. Tri-iodotironina. Cirrose hepática. Doença hepática terminal. Síndromes do eutireoideo doente.

## REFERENCES

1. Borzio M, Caldara R, Borzio F, Piepoli V, Rampini P, Ferrari C. Thyroid function tests in chronic liver disease: evidence for multiple abnormalities despite clinical euthyroidism. *Gut*. 1983;24(7):631-6.
2. Bruck R, Weiss S, Traister A, Zivbel I, Aced H, Halpern Z, Oren R. Induced hypothyroidism accelerates the regression of liver fibrosis in rats. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22(12):2189-94.
3. Chopra IJ, Solomon DH, Chopra U, Young RT, Chua Teco GN. Alterations in circulating thyroid hormones and thyrotropin in hepatic cirrhosis: evidence for euthyroidism despite subnormal serum triiodothyronine. *J Clin Endocrinol Metab*. 1974;39(3):501.
4. El-Kabbany ZA, Hamza RT, Hakim ASA, Tawfik LM. Thyroid and Hepatic Haemodynamic Alterations among Egyptian Children with Liver Cirrhosis. *ISRN Gastroenterol*. 2012; 2012:595734. doi: 10.5402/2012/595734.
5. Ghanaei FM, Mehrdad M, Mortazavi S, Joukar F, Khak M, Atrkar-Roushan Z. Decreased serum total T3 level in hepatitis B and C related cirrhosis by severity of liver damage. *Annals of Hepatol*. 2012;11(5): 667-71.
6. Green JRB, Snitcher EJ, Mowat NAG, Ekins RP, Rees LH, Dawson AM. Thyroid function and thyroid regulation in euthyroid men with chronic liver disease: evidence of multiple abnormalities. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1977;7(6):453-61.
7. Javed R, Ghafoor F, Butt AK, Khan A. Significance of Total and Free Thyroid Hormones in relation to Serum Proteins in Chronic Hepatitis B patients and normal controls. *Pakistan Journal of Medical Research*. 2010;49(3):85-8.
8. Jennings AS, Ferguson DC, Utiger RD. Regulation of the Conversion of Thyroxine to Triiodothyronine in the Perfused Rat Liver. *J Clin Invest*. 1979;64(6):1614-23.
9. Kayacetina E, Kısakolb G, Kayah. Low serum total thyroxine and free triiodothyronine in patients with hepatic encephalopathy due to non-alcoholic cirrhosis. *Swiss Med Weekly*. 2003;133(13-14):210-3.
10. Malik R, Hodgson H. The relationship between the thyroid gland and the liver. *QJM*. 2002;95(9):559-69.
11. Moustafa AHA, Ali EMM, Mohamed TM, Abdou HI. Oxidative stress and thyroid hormones in patients with liver diseases. *Eur J Intern Med*. 2009;20(7):703-8.
12. Oren R, Sikuler E, Wong F, Blendis LM, Halpern Z. The effects of hypothyroidism on liver status of cirrhotic patients. *J Clin Gastroenterol*. 2000;31(2):162-3.
13. Seehofer D, Steinmueller T, Graef KJ, Rayes N, Wiegand W, Tullius SG, Settmacher U, Neuhaus P. Pituitary Function Test and Endocrine Status in Patient with Cirrhosis of the Liver before and after Hepatic Transplantation. *Ann Transplant*. 2002;7(2):32-7.
14. Setsuo N, Przman CS, Chambers J, Buck MW, Shimzu T. Reduced Peripheral Conversion of Thyroxine to Triiodothyronine in Patients with Hepatic Cirrhosis. *J Clin Invest*. 1975;56(3):643-52.
15. Shakoor S, Kaneez FS, Iftikhar U. Free T3 as a Reliable Indicator of Thyroid Dysfunction in Cirrhosis. *Iamure*. 2012;1(1).
16. Silveira MG, Mendes FD, Diehl NN, Enders F, Lindor KD. Thyroid dysfunction in primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis and non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2009;29(7):1094-100.
17. Udaya M, Kabadi MD, Mary U, Kabadi RN, Premachandra BN. Low serum T3 and raised reverse T3 levels in hepatic cirrhosis: role of glucagon. *Am J Gastroenterol*. 1991;86(10):1504-7.
18. Van Thiel D, Gavaler JS, Tarter R, Schade RR, Gavaler JS, Sanghvi A. Pituitary and thyroid hormone levels before and after orthotopic hepatic transplantation and their responses to thyrotropin-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 1985;60(3):569-74.
19. Van Thiel DH, Udani M, Schade R, Sanghvi A, Starzl, TE. Prognostic Value of Thyroid Hormone Levels in Patients Evaluated for Liver Transplantation. *Hepatology*. 1985;5(5):862-6.

Received 15/9/2014

Accepted 12/12/2014